

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-059485

(43)Date of publication of application : 05.03.1996

(51)Int.Cl.

A61K 31/80

A61K 31/28

(21)Application number : 06-201616

(71)Applicant : SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO LTD

(22)Date of filing : 26.08.1994

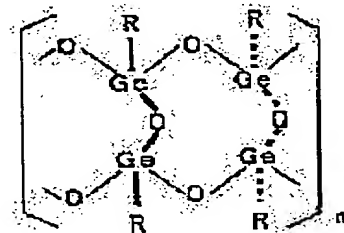
(72)Inventor : SAWAI KIICHI
MITANI TAKAHIKO
NINOMIYA NAOHISA
ISHIWATARI YOSHIRO

(54) MAILLARD REACTION INHIBITOR CONSISTING MAINLY OF 3-OXYGERMYLPROPIONIC ACID COMPOUND

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a Maillard reaction inhibitor having excellent Maillard reaction inhibitory activity, thus useful as a therapeutic agent for diabetes and diabetic complications caused by Maillard reaction, containing, as the chief ingredient, a 3-oxygermylpropionic acid 8-membered polymer.

CONSTITUTION: This Maillard reaction inhibitor contains, as the chief ingredient, a 3-oxygermylpropionic acid 8-membered polymer of the formula (R is $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; (m) is the weight-average polymerization degree reduced from the weight-average molecular weight of propagermanium propyl ester, being 137 ± 84) with the minimum constituent unit of $(01/2)3\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ and the experimental formula of $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{Ge}_2\text{O}_7$. It is preferable that the dose of this inhibitor be 1-1500mg and 150mg/day for the oral administration for an adult with a body weight of 50 kg.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

*** NOTICES ***

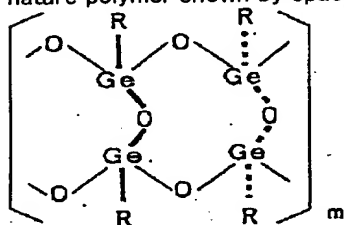
Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] A Maillard reaction inhibitor which uses as a principal component a 3-oxy-gel mill propionic-acid 8 member nature polymer shown by spacial configuration below [Formula 1]



(-CH₂CH₂COOH and m are the weight average degree of polymerizations converted from the weight average molecular weight of propagermanium propyl ester, and the inside R of a formula shows 137**84 [an average 137** standard error (3**)])

Minimum configuration unit (O1/2) 3GeCH₂CH₂COOH empirical formula C₆H₁₀germanium 207

[Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

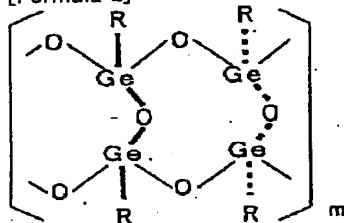
[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the Maillard reaction inhibitor which uses as a principal component the 3-oxy-gel mill propionic-acid 8 member nature polymer shown by the spacial configuration below.

[0002]

[Formula 2]



($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ and m are the weight average degree of polymerizations converted from the weight average molecular weight of propagermanium propyl ester, and the inside R of a formula shows $137^{**}84$ [an average 137^{**} standard error (3^{**})])

Minimum configuration unit ($\text{O}1/2$) $3\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ empirical formula $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{germanium } 207$ [0003] desirable — said compound — the saccharide as operation activation stabilization support, or SERURO sirloin system macromolecule nature material — it has the gestalt for administration which becomes things from hydroxypropylcellulose, and it is the operation activation constituent characterized by including 0.005 – 50 % of the weight for operation activation stabilization support to 0.005 – 5 % of the weight of 3-oxy-gel mill propionic acids, and a Maillard reaction inhibitor is started.

[0004]

[Description of the Prior Art] Since a 3-oxy-gel mill propionic acid has complicated polymerization nature and has a busy use, it is a compound which attracts attention extremely from the field of pharmacological activity in recent years, and the operation as drugs for anti-cataracts etc. is reported. (patent public notice Showa 63 year 62492 Number)

Moreover, carboxy ethyl germanium SESUOKISAIDO is known as germanium132 for many years, and the 12 member ring structure is reported. [J. Am.Chem.Soc.98 (25) 8287(1976 year)] and time of shelf life were bad in activity differing for every synthetic lot, and these compounds had the trouble of activity falling by actuation of dispensing etc.

[0005] the result of this invention person etc. having advanced pharmaceutical preparation examination maintenance of a 3-oxy-gel mill propionic acid of original pharmacological activity and stable pharmacological activity being maintained, and having also examined the operation activity condition after living body intake — various kinds of material as a stabilizing agent of a 3-oxy-gel mill propionic acid — discovery (patent public presentation Showa 61 year 65819 number) — the activity enhancement material by the saccharide is also found out especially (patent public presentation Showa 60 year 190714 No.).

[0006]

[The trouble which invention tends to approve] About carboxy ethyl germanium SESUOKISAIDO, it is JAm.Chem.Soc.98 (25) 8287 (1976 year). Structure is specified. Patent public notice Showa 57 year 53800 Although the possibility of various material existence was indicated by the number about the 3-oxy-gel mill propionic-acid system compound, about such material, there were all above troubles.

[0007] the compound indicated [57 years of patent public notice Showa] by No. 53800 that this invention person should solve many problems on the activity by difference of such synthetic actuation of a 3-oxy-gel mill propionic acid and a physico-chemical unit process — beginning — various kinds — as a result of catching up about a well-known compound group, existence of the material which has various kinds of spacial configurations was checked. Moreover, as a result of screening that pharmacological action according to a spacial configuration, discovery, among these drugs with the highest activity are offered for several sorts of spacial configuration objects (second-w-c) existing in the compound this invention persons considered until now that it was expressed with $[(\text{O}1/2) 3\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}] n$, and activity having a difference.

[0008]

[The means and operation] for solving a trouble This invention has the physicochemical quality of one to table 2 publication. (Indicating this invention material in a table as 8 member nature SK 818, a table 1 shows the lattice constant which a table 2 asked for the determination-of-molecular-weight result by light scattering measurement by powder X-ray diffraction, and a table 3 shows physical-properties comparison data with a known germanium compound (12 member nature germanium 132).)

[0009]

[A table 1]

SK-818 の重量平均分子量

	SK-818 プロピルエステル	SK-818 (換算値)
重量平均分子量 (\overline{M}_w)		
平均値 (\overline{X})	1.16×10^4	9.29×10^4
標準偏差 (3σ)	$\pm 0.71 \times 10^4$	$\pm 5.72 \times 10^4$
分子式*	$(C_9H_{11}GeO_{1.1})_n$	$(C_9H_9GeO_{1.1})_n$
重量平均重合度 (n)*	548 ± 337	548 ± 337

*n はSK-818の最小構成単位を

 $(O_{1/2})$, $GeCH_2CH_2COOH$ とした場合の数値

[0010]

[A table 2]

chemical formula ^{*1}	$C_9H_9GeO_{1.1}$
formula weight ^{**}	169.86
crystal class	monoclinic
space group	-----
unit cell parameters	
a (Å)	13.35 (1)
b (Å)	5.03 (1)
c (Å)	7.55 (2)
β (deg.)	94.3 (2)
vol (Å ³)	505.4 ^{**}
z	4 ^{**}
density (gcm ⁻³)	2.23 ^{**}

*1 SK-818の最小繰り返し単位を

 $(O_{1/2})$, $GeCH_2CH_2COOH$ として表示

*2 格子定数より算出

*3 格子定数及び測定した密度より算出

*4 浮遊法にて測定

[0011]

[A table 3]

一般物性比較

	SK-818	Ge-132
①	H=3.02%, C=21.10 %	H=3.01%, C=21.16 %
②	$\lambda_{max} = 192.5nm$, $E_{1cm}^{1\%} = 3.73$	$\lambda_{max} = 192.5nm$, $E_{1cm}^{1\%} = 3.75$
③	$1695cm^{-1}$, $1435cm^{-1}$, $1255cm^{-1}$, $890cm^{-1}$, $806cm^{-1}$	$1690cm^{-1}$, $1410cm^{-1}$, $1240cm^{-1}$, $905cm^{-1}$, $790cm^{-1}$, $730cm^{-1}$
④	$456cm^{-1}$	$449cm^{-1}$
⑤	$2\theta = 6.5^\circ, 11.5^\circ, 13.7^\circ, 21.0^\circ, 22.3^\circ$	$2\theta = 7.6^\circ, 15.5^\circ, 19.2^\circ, 20.6^\circ, 22.0^\circ, 26.0^\circ$
⑥	$\delta_{ppm} : 2.89(2H, t, J=7.6, Ge-CH_2-CH_2-)$ $(D_2O) \quad 1.61(2H, t, J=7.6, Ge-CH_2-CH_2-)$	$\delta_{ppm} : 2.89(2H, t, J=7.6, Ge-CH_2-CH_2-)$ $(D_2O) \quad 1.61(2H, t, J=7.6, Ge-CH_2-CH_2-)$
⑦	$\delta_{ppm} :$ 181.87 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH) 28.24, 29.79, 30.86 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH) 16.36, 16.95, 18.41 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH)	$\delta_{ppm} :$ 181.30 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH) 28.43 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH) 15.68 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH)
⑧	ピーク頂点 252℃ $\Delta H \quad 48.4kcal/mg$	ピーク頂点 189℃、282℃ $\Delta H \quad 46.8kcal/mg$
⑨	針状結晶	無定形
⑩	1.57%	1.17%

①元素分析 ②UVスペクトル ③IRスペクトル ④ラマン

⑤粉末X線回折 ⑥¹H NMRスペクトル(液体)⑦¹³C NMR(固体) ⑧DSR ⑨結晶形 ⑩溶解度

[0012] When actually medicating Homo sapiens with the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention, it is desirable to be used as an operation activation constituent prepared to 0.005 - 5 % of the weight in this invention material so that 0.005 - 50 % of the weight might be included for operation activation stabilization support, and it is provided as a Maillard reaction inhibitor.

[0013] as operation activation stabilization support — a saccharide — hydroxypropylcellulose is used as cellulose system macromolecule nature material, and a lactose, cane sugar, and dextrans are used for things for albumin etc. as nature nature macromolecule nature material. Furthermore, the high drugs (they are anticancer agents, if it is viral hepatitis, an antiviral is an allergic disease and an antiallergic agent is cancer) of the direct curative effect currently generally used for these can also be pharmaceutical-preparation [mixed]-ized, the toxicity of the high drugs of a direct curative effect is mitigated in this case, and an effective curative effect can be expected.

[0014] (A pharmaceutical form and dose) Although the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention can be used also by the usual formulation, according to a property with the drugs to blend, it can also consider as enteric. In addition, as a dose in the case of medicating Homo sapiens, although it is dependent on the age of a pharmaceutical form and a patient etc., this invention drugs are within the limits of 1-1500mg, and its day is desirable [in 150mg /] in the internal use to an adult (weight of 50kg).

[0015]

[Example] The example of manufacture of this invention material, the example of a drug effect pharmacological test, and the example of pharmaceutical preparation are raised to below, and this invention is further explained to details.

[0016] 3-TORIKURORO gel mill propionic acid of 252g of examples of manufacture (one mol) is dissolved into 2l. of ethyl alcohol, and 1.5l. of water is added over several hours, keeping this ***** at 20 degrees C. After leaving it one whole day and night, the crystal was separated by suction filtration and the 3-oxy-gel mill propionic-acid polymer was obtained at 90% of yield by washing and carrying out reduced pressure drying with an acetone. Molecular weight was calculated with light scattering measurement, and the obtained this invention compound was calculated for the lattice constant by measurement and powder X-ray diffraction. The result was as being shown in tables 1-2.

[0017] To the example hydroxypropylcellulose 1 of constituent manufacture, ethanol was kneaded for this invention material 2 as a wetting agent, and the constituent of the shape of after [desiccation] powder or a grain was

obtained at the temperature of 50 degrees C or less.

[0018] The compressed tablet was adjusted by the below example tablet formula of pharmaceutical preparation.
3-oxy-gel mill propionic-acid polymer 10.0 Milk Sugar 159.2 CMC-Na 8.0 Light Anhydrous Silicic Acid 2.0 Magnesium Stearate 1.8 180.0Mg [0019] The example 1 (comparison usefulness with the known material of this invention material) of a drug effect pharmacological test

a) The purpose The operation over the antibody production ability of the cancer-bearing mouse of this invention compound is compared with well-known Carboxyethylgelmanium sesquioxide (germanium132).

[0020] b) Actuation 7 Week-old BALB/c To a system mouse Sarcoma-180 cell 2x10⁶ Hypodermically transplantation of the individual is carried out and they will be this invention compound and germanium132 from the nine-day back of transplantation 0.3, 1, 3, and 10 By and the dosage of 30 mg/kg / day Repetitive administration was carried out for five days. It is a sheep erythrocyte to the last administration next day. (SRBC) 2x10⁸ Intravenous-injection sensitization of the individual is carried out, and it is sensitization. A spleen is extracted four days after and it is ** in splenic cells. SRBC IgM-PFC The number was measured.

[0021] c) The test result to the antibody production ability of this invention compound and germanium132 was shown in a result and the consideration table 4. This invention compound 0.3 mg/kg It fell by cancer-bearing above. The PFC number was reinforced intentionally and it became max by 1 - 3 mg/kg. 10 mg/kg up to — significant potentiation was accepted. In germanium132 In 30 mg/kg, the significant operation was accepted and it was a request. As mentioned above, this invention compound is usefulness as reinforcing the antibody production ability which fell by cancer-bearing, and comparing with germanium132 which is known material. It is thought that it is high about 100 times.

[0022]

[A table 4]

本発明化合物及びG 1 3 2の担癌マウスの抗体産生能に対する作用

IgM-PFC 数 /10 ⁶ 脾細胞		
正常マウス群		1813±107 ***
担癌マウス群		740± 40
本発明化合物	0.3 mg/kg	984± 61 **
	1	1269±112 ***
	3	1258± 82 ***
	10	1004±102 *
	30	909± 64 *

G 1 3 2	0.3 mg/kg	770± 77
	1	779± 63
	3	805± 97
	10	828± 60
	30	995± 69 **

各値は 7匹の平均値±標準誤差を示す。

担癌マウス群に対する有意差: ** p < 0.01, *** P < 0.001

[0023] The example 2 (the Maillard reaction inhibitor effect) of a drug effect pharmacological test

Inhibitory action of the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention in the Maillard reaction of protein and sugar

[0024] It is 10mg/ml to 0.5M phosphate buffer solution (pH7.4) about the bovine serum albumin (BSA) or lysozyme (LYZ) ** which is protein. It dissolves and the last concentration is 400mM(s) further. The glucose or the fructose was added so that it might become. A 3-oxy-gel mill propionic acid is 100. It added so that it might be set to mug/ml. In addition, the last concentration used the aminoguanidine of 5mM(s) as contrast. The incubation was performed by 37-degreeC under protection from light, and the fluorescent material in a reaction-after fixed time amount product was measured. It is 350nm about excitation light. In the case of 435nm and a fructose, measurement wavelength is 428nm when a glucose is used. It used. They are quinine / 0.1NH two S04 as the standard substance. It used.

[0025] As a result was shown in a table 5, it became clear that the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention had strong Maillard reaction depressor effect. The operation reinforcement was almost comparable as the aminoguanidine of 5mM(s).

[0026]

[A table 5]

蛋白質と糖とのメイラード反応における阻害作用

		阻害率(%)		
		7日後	14日後	28日後
BSA-グルコース	3-オキシゲルミルプロピオン酸	72.5	67.8	61.9
	アミノグアニジン	75.1	71.1	63.5
BSA-フルクトース	3-オキシゲルミルプロピオン酸	80.4	75.5	72.8
	アミノグアニジン	76.3	70.8	66.9
LYZ-グルコース	3-オキシゲルミルプロピオン酸	72.3	59.4	48.6
	アミノグアニジン	76.7	63.4	53.2
BSA-フルクトース	3-オキシゲルミルプロピオン酸	82.1	64.4	24.9
	アミノグアニジン	76.0	59.2	22.4

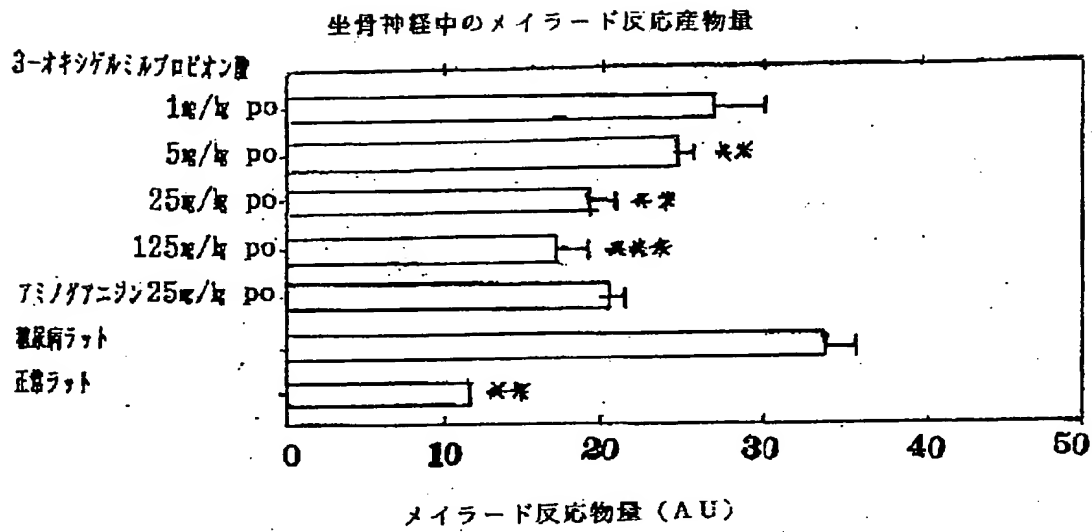
[0027] The example 3 (the Maillard reaction inhibitor effect) of a drug effect pharmacological test

Inhibitory action of the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention to the organization Maillard reaction of the SUTOREPUTOZO (lysine ST) induction diabetes-mellitus rat [0028] It is ST to a Sprague-Dawley rat (weight of about 200g) 50 mg/kg An intravenous injection is given and diabetes mellitus is induced. Exit administration of ream Nikkei of 1, 5, 25, or 125 mg/kg was carried out for the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention. As positive control, it is 25mg/kg about aminoguanidine. It administered orally every day. It is a collagenase digestion process (it measured in Monnier.V.M. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA, and 81,583 (1984).) about the Maillard reaction product of the colla tempestade gene in-house in the sciatic nerve, the retina, abdominal aorta, and renal cortex of an after [24 weeks] rat.

[0029] As a result, the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention controlled production of the Maillard reaction product of which collagen in-house, and especially the operation was significant at 5, 25, or 125 mg/kg. Moreover, it is aminoguanidine 25 mg/kg Significant depressor effect was accepted also by the exit administration group of ream Nikkei. The result of having measured the amount of Maillard reaction products in the sciatic nerve is shown in a table 6.

[0030]

[A table 6]



*** $P < 0.01$ vs 糖尿病
 ** $P < 0.05$ vs 糖尿病

[0031]

[Effect of the Invention] This invention is minimum configuration unit (O1/2) $3\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ and empirical-formula $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{germanium 2O}_7$. It is the Maillard reaction inhibitor which is shown and which uses 8 member nature organic germanium compound as a principal component, and is effective as a therapy agent of the diabetes mellitus which considers especially a Maillard reaction as a cause, and diabetic complication.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 8-59485

(43) 公開日 平成8年(1996)3月5日

(51) Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 31/80

A D P

31/28

9455-4 C

審査請求 未請求 請求項の数 1

O I.

(全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平 6-201616

(22) 出願日 平成6年(1994)8月26日

(71) 出願人 000144577

株式会社三和化学研究所

愛知県名古屋市東区東外堀町35番地

(72) 発明者 澤 井 喜 一

名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内

(72) 発明者 三 谷 隆 彦

名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内

(72) 発明者 二 宮 直 久

名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内

(74) 代理人 弁理士 田中 雅雄

最終頁に続く

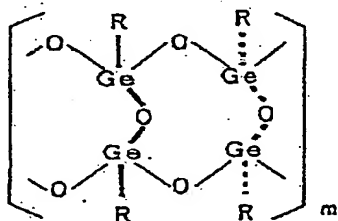
(54) 【発明の名称】 3-オキシゲルミルプロピオン酸化合物を主成分とするメイラード反応阻害剤

(57) 【要約】

効果を有する。

【構成】

【化 1】



(式中Rは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、mはプロパゲルマニウムプロピルエステルの重量平均分子量から換算した重量平均重合度であり 137 ± 8.4 【平均値 $137 \pm$ 標準誤差(36)】を示す)

最小構成単位 $(\text{O}_1\text{N}_2)_m \text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

実験式 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{Ge}_2\text{O}_7$

にて示される3-オキシゲルミルプロピオン酸8員性化合物を主成分とするメイラード反応を原因とする糖尿病、糖尿病性併発症の予防及び治療剤を提供する。

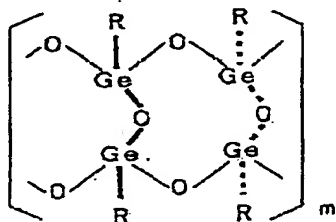
【効果】糖尿病、糖尿病性併発症に対して予防及び治療

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下立体構造にて示される3-オキシゲルミルプロピオン酸8員性重合体を主成分とするメイラード反応阻害剤

【化1】



(式中Rは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、mはプロパゲルマニウムプロピルエステルの重量平均分子量から換算した重量平均重合度であり 137 ± 84 [平均値 $137 \pm$ 標準誤差(36)]を示す)

最小構成単位 (O_1/Si_2) $\text{SiGeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
実験式 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{Ge}_2\text{O}_7$

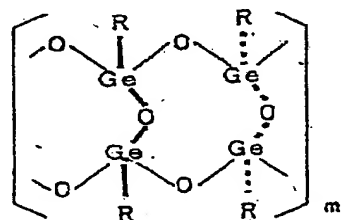
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は以下立体構造にて示される3-オキシゲルミルプロピオン酸8員性重合体を主成分とするメイラード反応阻害剤に係る。

【0002】

【化2】



(式中Rは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、mはプロパゲルマニウムプロピルエステルの重量平均分子量から換算した重量平均重合度であり 137 ± 84 [平均値 $137 \pm$ 標準誤差(36)]を示す)

最小構成単位 (O_1/Si_2) $\text{SiGeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
実験式 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{Ge}_2\text{O}_7$

【0003】 好ましくは前記化合物に作用活性化安定化担体としての糖類あるいはセルロース系高分子性物質ことにヒドロキシプロピルセルロースからなる投与形態を有し、3-オキシゲルミルプロピオン酸0.005～5重量%に対して作用活性化安定化担体を0.005～50重量%を含む事の特徴とする作用活性化組成物であり、メイラード反応阻害剤に係る。

【0004】

2

【従来技術】 3-オキシゲルミルプロピオン酸は複雑な重合性を有し、多様な用途を有するため薬理活性の面から近年極めて注目されている化合物であり、抗白内障用薬剤等としての作用が報告されている。(特許公告昭和63年62492号)

また、カルボキシエチルゲルマニウムセソキシサイドは $\text{Ge}_1\text{Si}_3\text{O}_2$ として古くから知られ、その12員環構造が報告されている。[J. Am. Chem. Soc. 98(25)8287(1976年)]ところが、これらの化合物は合成ロットごとに活性が異なっていたり、保存性も悪く、調剤等の操作により活性が低下する等の問題点があった。

【0005】 本発明者等は3-オキシゲルミルプロピオン酸の本来の薬理活性の維持と安定的な薬理活性を維持すべく製剤検討を進め、生体摂取後の作用活性状況についても検討を行った結果、3-オキシゲルミルプロピオン酸の安定化剤として各種の物質を発見(特許公開昭和61年65819号)特に、糖類による活性増強物質も見出している(特許公開昭和60年190714号)。

【0006】

【発明が可決しようとする問題点】 カルボキシエチルゲルマニウムセソキシサイドについてはJ. Am. Chem. Soc. 98(25)8287(1976年)で構造が特定され、特許公告昭和57年53800号には3-オキシゲルミルプロピオン酸系化合物について各種物質存在の可能性が記載されているが、これらの物質についてはいずれも上述の様な問題点があった。

【0007】 本発明者はこの様な3-オキシゲルミルプロピオン酸の合成操作、物理化学的操作の相違による活性上の諸問題を解決すべく、特許公告昭和57年第53800号に記載される化合物をはじめ各種公知の化合物群について追及した結果、各種の立体構造を有する物質の存在を確認した。また、立体構造別にその薬理作用をスクリーニングした結果、これまで本発明者らが

[(O_1/Si_2) $\text{SiGeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$] $_n$ で現され则认为していた化合物に数種の立体構造体(s～w～c)が存在し活性に相違があることを発見、この内、最も活性が高い薬剤を提供するものである。

【0008】

【問題点を解決するための手段及び作用】 本発明は表1～2記載の物理化学的性質を有する。(表中本発明物質は8員性 $\text{SiGe}_1\text{Si}_3\text{O}_2$ として記載し、表1は光散乱法による分子量測定結果を、表2は粉末X線回折により求めた格子定数を示し、表3は既知のゲルマニウム化合物(12員性 $\text{Ge}_1\text{Si}_3\text{O}_2$)との物性比較データを示す。

【0009】

【表1】

SK-818 の重量平均分子量

	SK-818 プロピルエステル	SK-818 (換算値)
重量平均分子量 (\overline{M}_w)		
平均値 (\bar{X})	1.16×10^4	9.29×10^4
標準偏差 (3σ)	$\pm 0.71 \times 10^4$	$\pm 5.72 \times 10^4$
分子式*	$(C_6H_{11}GeO_{2.5})_n$	$(C_6H_9GeO_{2.5})_n$
重量平均重合度 (n)*	548 ± 337	548 ± 337

*n はSK-818の最小構成単位を
($O_{1/2}$), $GeCH_2CH_2COOH$ とした場合の数値

[0010]

* * [表2]

chemical formula ^{*1}	$C_6H_9GeO_{2.5}$
formula weight ^{*1}	169.66
crystal class	monoclinic
space group	-----
unit cell parameters	
a (Å)	13.35 (1)
b (Å)	5.03 (1)
c (Å)	7.55 (2)
β (deg.)	94.3 (2)
vol (Å ³)	505.4 ^{*2}
z	4 ^{*3}
density (gcm ⁻³)	2.23 ^{*4}

*1 SK-818の最小繰り返し単位を
($O_{1/2}$), $GeCH_2CH_2COOH$ として表示

*2 格子定数より算出

*3 格子定数及び測定した密度より算出

*4 浮遊法にて測定

[0011]

【表3】

一般物性比較

	SK-818	Ge-132
①	H=3.02%, C=21.10 %	H=3.01%, C=21.16 %
②	$\lambda_{max} = 192.5nm$, $E_{1\%}^{1cm} = 3.73$	$\lambda_{max} = 192.5nm$, $E_{1\%}^{1cm} = 3.75$
③	$1695cm^{-1}$, $1435cm^{-1}$, $1255cm^{-1}$, $890cm^{-1}$, $806cm^{-1}$	$1690cm^{-1}$, $1410cm^{-1}$, $1240cm^{-1}$, $905cm^{-1}$, $790cm^{-1}$, $730cm^{-1}$
④	$466cm^{-1}$	$449cm^{-1}$
⑤	$2\theta = 6.5^\circ$, 11.5° , 13.7° , 21.0° 22.3°	$2\theta = 7.6^\circ$, 15.5° , 19.2° , 20.6° 22.0° , 26.0°
⑥	δ_{ppm} : 2.69(2H, t, J=7.8, Ge-CH ₂ -CH ₂ -) (D ₂ O) 1.61(2H, t, J=7.8, Ge-CH ₂ -CH ₂ -)	δ_{ppm} : 2.89(2H, t, J=7.8, Ge-CH ₂ -CH ₂ -) (D ₂ O) 1.61(2H, t, J=7.8, Ge-CH ₂ -CH ₂ -)
⑦	δ_{ppm} : 161.87 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH) 28.24, 29.79, 30.88 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH) 18.36, 16.95, 18.41 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH)	δ_{ppm} : 181.30 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH) 28.43 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH) 15.65 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH)
⑧	ピーク頂点 252°C ΔH 48.4kcal/mg	ピーク頂点 189°C, 282°C ΔH 45.8kcal/mg
⑨	針状結晶	無定形
⑩	1.57%	1.17%

①元素分析 ②UVスペクトル ③IRスペクトル ④ラマン

⑤粉末X線回折 ⑥¹H NMRスペクトル (液体)⑦¹³C NMR (固体) ⑧DSR ⑨結晶形 ⑩溶解度

【0012】本発明による3-オキシゲルミルプロピオン酸を実際ヒトに投与する場合は、本発明物質を0.005～5重量%に対して作用活性化安定化担体を0.005～50重量%を含むように調製された作用活性化組成物として使用されることが好ましく、メイラード反応阻害剤として提供される。

【0013】作用活性化安定化担体としては、糖類ことに乳糖、ショ糖、デキストラン類がセルロース系高分子性物質としてはヒドロキシプロピルセルロースが、天然性高分子性物質としてはアルブミン等が使用される。さらには、これらに一般に使用されている直接的治療効果の高い薬剤類 (ウイルス性肝炎であれば抗ウイルス剤が、アレルギー性疾患であれば抗アレルギー剤が、癌であれば抗癌剤類) を混合製剤化することもでき、この場合は直接的治療効果の高い薬剤類の毒性が軽減され有効な治療効果が期待できる。

【0014】(剤型及び投与量) 本発明による3-オキシゲルミルプロピオン酸は通常の製剤形態でも使用できるものであるが、配合する薬剤との特性に合わせて腸溶性とすることもできる。なお、本発明薬剤はヒトに投

与する場合の投与量としては、剤型、患者の年齢等に依存するが、1～1500mgの範囲内であり、成人 (体重50kg) に対する経口投与では150mg/日が好ましい。

【0015】

【実施例】以下には本発明物質の製造例、薬効薬理試験例、製剤例をあげ本発明を更に詳細に説明する。

【0016】製造例

252g (1モル) の3-トリクロロゲルミルプロピオン酸をエチルアルコール2リットル中に溶解させ、この溶液温を20度Cに保ちつつ水15リットルを数時間をかけて添加する。一昼夜放置した後、吸引濾過により結晶を濾取し、アセトンにて洗浄し減圧乾燥する事により、収率90%で3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体を得た。得られた本発明化合物を光散乱法により分子量を測定、粉末X線回折により格子定数を求めた。結果は表1～2に示す通りであった。

【0017】組成物製造例

ヒドロキシプロピルセルロース1に対して、本発明物質2をエタノールを湿潤剤として練合し、50度C以下の

温度で乾燥後粉末または粒状の組成物を得た。

【0018】製剤例

3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体	10.0
乳糖	159.2
CMC-Na	8.0
軽質無水ケイ酸	2.0
ステアリン酸マグネシウム	1.8
	180.0mg

【0019】薬効薬理試験例1（本発明物質の既知物質との比較有用性）

a) 目的 本発明化合物の担癌マウスの抗体産生能に対する作用を公知のCarboxyethylgelmanium sesquioxide (Ge132) と比較する。

【0020】b) 操作

7週齢 BALB/c 系マウスに Sarcoma-180細胞 2×10^6 個を皮下移植し、移植9日後より本発明化合物及びGe132を0.3, 1, 3, 10 及び30mg/kg/日の用量で5日間連続投与した。最終投与翌日に羊赤血球 (SRBC) 2×10^8 個を静注感作し、感作4日後に脾臓を摘出して脾細胞中の抗 SRBC IgM-PFC 数を測定した。

※20

本発明化合物及びGe132の担癌マウスの抗体産生能に対する作用

IgM-PFC 数 / 10^6 脾細胞		
正常マウス群		1613 ± 107 ***
担癌マウス群		740 ± 40
本発明化合物	0.3 mg/kg	984 ± 61 **
	1	1269 ± 112 ***
	3	1258 ± 82 ***
	10	1004 ± 102 *
	30	909 ± 64 *

Ge132	0.3 mg/kg	770 ± 77
	1	779 ± 63
	3	805 ± 97
	10	826 ± 60
	30	995 ± 69 **

各値は7匹の平均値 ± 標準誤差を示す。

担癌マウス群に対する有意差: ** $p < 0.01$, *** $P < 0.001$

【0023】薬効薬理試験例2（メイラード反応阻害剤効果）

蛋白質と糖とのメイラード反応における本発明による3-オキシゲルミルプロピオン酸の阻害作用

【0024】蛋白質であるウシ血清アルブミン (BSA) またはリゾチーム (LYZ) を0.5Mリン酸緩衝液 (pH 7.4) に10mg/ml 溶解し、更に最終濃度が400mM になるようグルコースまたはフルクトースを添加した。3-オキシゲルミルプロピオン酸は、100 μ g/ml になるように加えた。なお、対照として最終濃度が5mM のアミノグアニジンを用いた。避光下、37°Cでイン

* 凝剤

* 以下処方で圧縮凝剤を調整した。

※【0021】c) 結果及び考察

10 表4に本発明化合物及びGe132の抗体産生能に対する試験結果を示した。本発明化合物は0.3mg/kg 以上で担癌で低下した PFC数を有意に増強し、1~3mg/kg で最大になった。10mg/kg まで有意な増強作用が認められた。Ge132では30mg/kgで有意な作用が認められたのみであった。以上、本発明化合物は担癌で低下した抗体産生能を増強し、既知物質であるGe132と比較すると有用性は100倍程度高いと考えられる。

【0022】

【表4】

キューベーションを行い、一定時間後反応産物中の蛍光物質を測定した。励起光を350nm で、測定波長はグルコースを用いた場合435nm、フルクトースの場合428nm を用いた。標準物質としてキニーネ/0.1NH₂SO₄を用いた。

【0025】結果は表5に示すように、本発明による3-オキシゲルミルプロピオン酸は強いメイラード反応抑制効果を持つ事が判明した。その作用強度が5mM のアミノグアニジンとほぼ同程度であった。

【0026】

50 【表5】

蛋白質と糖とのメイラード反応における阻害作用

		阻害率(%)		
		7日後	14日後	28日後
BSA-グルコース	3-オキシゲルミルプロピオン酸	72.5	67.8	61.9
	アミノグアニジン	75.1	71.1	63.5
BSA-フルクトース	3-オキシゲルミルプロピオン酸	80.4	75.5	72.8
	アミノグアニジン	76.3	70.8	66.9
LYZ-グルコース	3-オキシゲルミルプロピオン酸	72.3	59.4	48.6
	アミノグアニジン	76.7	63.4	53.2
BSA-フルクトース	3-オキシゲルミルプロピオン酸	82.1	64.4	24.9
	アミノグアニジン	76.0	59.2	22.4

【0027】薬効薬理試験例3（メイラード反応阻害剤効果）

ストレプトゾリシン（ST）誘発糖尿病ラットの組織メイラード反応に対する本発明による3-オキシゲルミルプロピオン酸の阻害作用

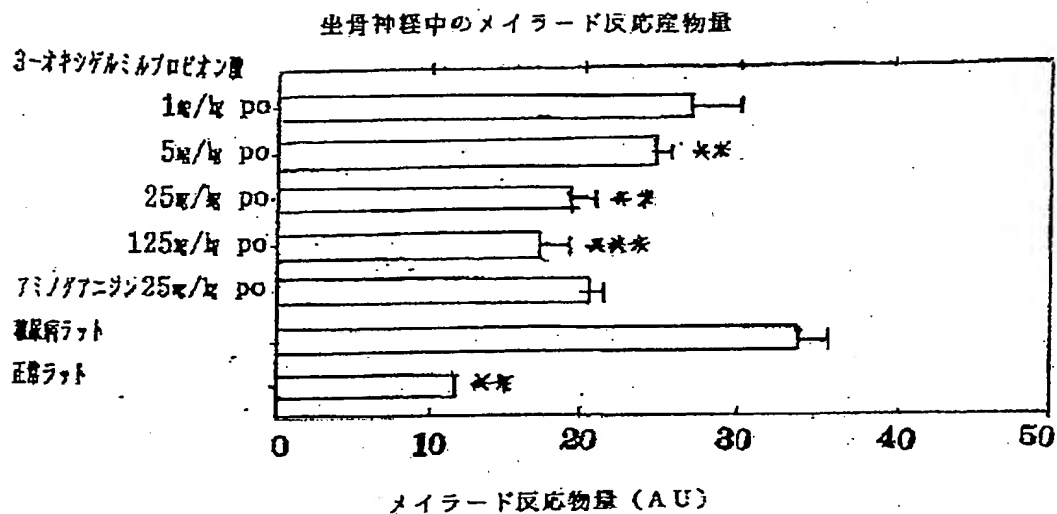
【0028】SDラット（体重約200g）にSTを50mg/kg 静脈注射し、糖尿病を誘発する。本発明による3-オキシゲルミルプロピオン酸を1、5、25、または125mg/kgを連日経口投与した。陽性対照として、アミノグアニジンを25mg/kg 連日経口投与した。24週間後ラットの坐骨神経、網膜、腹部大動脈および腎皮質でのコラーゲン組織内のメイラード反応産物をコラーゲナーゼ消化法（Monn

ier, V.M. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81, 583 (1984) にて測定した。

【0029】その結果本発明による3-オキシゲルミルプロピオン酸はいずれのコラーゲン組織内のメイラード反応産物の産生を抑制し、特に5、25、または125mg/kgでその作用は有意であった。またアミノグアニジンを25mg/kg 連日経口投与群でも有意な抑制効果が認められた。表6には坐骨神経中のメイラード反応産物量を測定した結果を示す。

【0030】

【表6】



*** $P < 0.01$ vs 糖尿病

** $P < 0.05$ vs 糖尿病

【0031】

【発明の効果】本発明は最小構成単位 $(O_1\text{---}Z)_3G$
 eCH_2CH_2COOH 、実験式 $C_6H_{10}Ge_2O_7$
 で示される、8員性有機ゲルマニウム化合物を主成分*

*とするメイラード反応阻害剤であり、特にメイラード反応を原因とする糖尿病、糖尿病性併発症の治療剤として有効である。

フロントページの続き

(72)発明者 石 渡 義 郎

名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三
 和化学研究所内